

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-061918

(43)Date of publication of application : 18.03.1987

(51)Int.CI. A61K 31/405
A61K 31/405
A61K 47/00
// A61K 9/06
A61K 9/10
C07D209/28
C07D223/10
(A61K 31/405
A61K 31:55)

(21)Application number : 60-202304

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD
KOWA CO

(22)Date of filing : 12.09.1985

(72)Inventor : SAKAMAKI YASUNAO
NOGUCHI TETSUO
KIYOBASHI YASUE
INAGI TOSHIO
MURAMATSU TOYOJIRO

(54) EXTERNAL DRUG HAVING HIGH ABSORBABILITY

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled external drug having excellent transcutaneous absorbability, low skin irritation and strong anti-inflammatory analgesic effect, by using indomethacin as a principal drug and 1-dodecylazacycloheptan-2-one as a transcutaneous absorbefacient and dispersing and suspending the agents in water.

CONSTITUTION: The objective drug can be produced by using indomethacin as a principal drug and 1-dodecylazacycloheptan-2-one as a transcutaneous absorbefacient and dispersing and suspending the agents in water. Preferably, the drug is further incorporated with an oil or fat such as castor oil, vitelli oil, liquid paraffin, etc. The addition of oil or fat remarkably improves the stability of indomethacin. The contents of indomethacin, 1-dodecylazacycloheptan-2-one, water and the oil or fat are 0.5W5wt%, 0.5W10wt%, 40W95wt% and 0W50wt%, especially 0.5W30wt%, respectively. The titled external drug may be compounded further with a dispersing agent such as surfactant, glycerol, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑱ 公開特許公報 (A) 昭62-61918

⑯ Int.Cl.⁴
 A 61 K 31/405
 // A 61 K 47/00
 9/06
 9/10
 C 07 D 209/28
 223/10
 (A 61 K 31/405
 31:55)

識別記号 ABE
 AAH
 322

府内整理番号 7330-4C
 E-6742-4C

⑳ 公開 昭和62年(1987)3月18日

7252-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

㉑ 発明の名称 吸収の良好な外用剤

㉒ 特願 昭60-202304

㉓ 出願 昭60(1985)9月12日

㉔ 発明者 坂巻 泰尚	茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内
㉔ 発明者 野口 哲男	茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内
㉔ 発明者 京橋 八寿絵	茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内
㉔ 発明者 稲木 敏男	所沢市美原町1-2927-2 フайнライフ207
㉔ 発明者 村松 豊二郎	狭山市狭山台1-4-9 狹山台ハイコーポ403
㉔ 出願人 住友製薬株式会社	大阪市東区道修町2丁目40番地
㉔ 出願人 興和株式会社	名古屋市中区錦3丁目6番29号
㉔ 代理人 弁理士 高島 一	

明細書

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は主張であるインドメタシンの皮膚吸収性に優れ、かつ皮膚刺激のない消炎鎮痛外用剤に関するものである。さらに詳しくは、本発明はインドメタシンの皮膚吸収促進剤として1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノンを含有する皮膚吸収性および皮膚刺激性の改善された消炎鎮痛外用剤に関する。

インドメタシンは優れた消炎鎮痛作用を有する非ステロイド系の消炎鎮痛剤として知られ、慢性関節リウマチ、変形性関節症、肩甲関節周囲炎、手術後、外傷後の炎症および腫脹の治療等に広く施用されている。

インドメタシンの投与形態としては経口投与、坐剤投与が行われてきたが、その胃腸障害等の副作用を解消するために近年局所に直接投与する軟膏、クリーム剤、外用液剤が開発された。しかしながら、上記製剤を局所投与する際、皮膚が吸収に対する障壁となるため、主張であるインドメタ

1. 発明の名称

吸収の良好な外用剤

2. 特許請求の範囲

- (1) インドメタシンと1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノンとが水に懸濁分散していることを特徴とする消炎鎮痛外用剤。
- (2) インドメタシン0.5～5重量%、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン0.5～1.0重量%、水4.0～9.5重量%を含有することを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の消炎鎮痛外用剤。
- (3) 油脂類を懸濁分散して含有することを特徴とする特許請求の範囲第(2)項または第(1)項記載の消炎鎮痛外用剤。
- (4) 油脂類0.5～3.0重量%を含有することを特徴とする特許請求の範囲第(3)項記載の消炎鎮痛外用剤。
- (5) 分散剤を含有することを特徴とする特許請求の範囲第(1)、(2)、(3)または(4)項記載の消炎鎮痛外用剤。

シンの吸收が充分とは言い難いという問題がある。東剤の皮膚浸透増進剤としては、すでに1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノンが知られており(特開昭52-1035号公報)、最近1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノンを含有する外用インドメタシン製剤が報告されている(特開昭60-36422号公報)。

(発明が解決しようとする問題点)

しかしながら、当該外用インドメタシン製剤は基剤連続層中に、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノンをインドメタシンと共に溶解させた溶解型製剤であり、皮膚に塗布すると強い刺激性が認められる(後記実験例1)。同様に比較例1の溶解型製剤でも強い刺激性が認められることから、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノンを基剤連続層中に溶解した溶解型の製剤では、刺激性が強く現実の医薬品へ適用するには、問題があると思われる。特に、炎症部位は、擦過傷等を伴っていることが多く、消炎鎮痛剤への適用は外傷を悪化させる恐れもある。

した。

即ち、本発明はインドメタシンと1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノンとが水に懸濁分散してなる消炎鎮痛外用剤である。

本発明の製剤中にはさらに油脂類を添加しておくことが好ましい。インドメタシンは、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノンの存在下でやや不安定であるが(後記試験例3の実験例6の製剤)、驚くべきことに油脂類の添加によってインドメタシンの安定性が大幅に改善されることを見出した(後記実験例3)。

本発明の製剤はインドメタシン0.5~5重量%、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン0.5~1.0重量%、水4.0~9.5重量%よりなることが好ましく、油脂類の添加量は、0~5.0重量%(特に、0.5~3.0重量%)であることが好ましい。

本発明にて使用される油脂類としては、ヒマシ油、オリーブ油、アーモンド油、ゴマ油、サフラン油、アボガド油、綿実油、ホホバ油等の植物

また、溶解型製剤にあっては、インドメタシンの皮膚吸収性が充分とはいえないという問題点がある。

本発明の目的は、インドメタシンおよび1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノンを含有し、皮膚刺激性の少ない消炎鎮痛剤を提供することである。

本発明の他の目的は、インドメタシンおよび1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノンを含有し、インドメタシンの皮膚吸収性の優れた外用製剤を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、以下の記載から明らかとなろう。

(問題点を解決するための手段)

本発明者らは、上記目的を達成するために説意研究を重ねて來たところ、インドメタシンと1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノンとを水に懸濁分散させた形態とすることにより、インドメタシンの皮膚吸収性がさらに改善され、かつ皮膚刺激性が少なくなることを見出し、本発明を完成

油、ミンク油、卵黄油、スクワラン等の動物油、流動パラフィン、白色ワセリン、シリコン油等の植物油、炭素数6~12の中鎖脂肪酸エステル等の合成エステル油、硬質ラノリン、マイクロクリスチリングックス、ミツロウ、サラシミツロウ、ゲイロウ等のロウ類、ステロール等があげられる。

本発明の外用剤には、さらに粘性調節剤、分散剤さらにはpH調節剤、着色料、防腐剤、その他製剤用キャリアーを配合してもよい。

粘性調節剤としては、例えばカルボキシビニルポリマー等のゲル化剤等が挙げられる。ゲル化剤の配合量は、通常0~3重量%(特に、0.5~3重量%)である。なお、カルボキシビニルポリマーは、アクリル酸を主成分とする親水性ポリマーで、例えば、米国グッドリッヂ・ケミカル社のカーボボール934、940、941等、和光純薬のハイビスワード等が使用できる。

分散剤としては、たとえば界面活性剤、グリセリン、プロピレングリコール類等を挙げることができ、その添加量は通常、2~15重量%である。

界面活性剤としては、例えばモノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノイソステアリン酸ソルビタン、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノパルミチン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレントリステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノイソステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレングリセリルモノステアレート、ポリオキシエチレングリセリルモノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノラウレート、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタン、

テレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンテトラオレイン、ショ糖脂肪酸エステル等または、これらの混合物があげられる。

本発明の製剤は、たとえばインドメタシンを適当な分散剤と共に水（好みしくは精製水）中に懸濁し、次いで1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンを混合乳化することによって得られる。油脂類を添加する場合は1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンと共に混合乳化するのが便宜的である。油脂類と1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンはまた、水および分散剤等と共に予め混合乳化した後、インドメタシンの懸濁液に加えてもよい。

本発明の外用剤は、外皮に投与可能な態様であれば、いかなる剤型であってもよく、自体既知キャリアー等を用いまたは用いることなく常套の手段にて製造することができる。

本発明製剤は、従来既知のインドメタシン外用剤に比べて同じ投与量でもよりすぐれた消炎鎮痛効果を発揮するものであり、その投与量は疾患、投与部位、および剤型等により異なるが、例えば手首等には通常、インドメタシンとして2.5mg～7.5mg程度である。

(作用・効果)

本発明の外用剤によれば、インドメタシンの1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンによる經皮吸収作用がより増強されるので、インドメタシンによるより強力な消炎鎮痛効果が得られ、かつ局部刺激性が少ないとところから、より実用的な製剤を提供することができるものである。

本発明製剤が優れた作用効果を示すことを実験例によりさらに詳しく説明する。

実験例1

本発明製剤の刺激性を同濃度の1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、インドメタシンを含有する溶解型製剤と比較した。毛を剃ったラット（ウィスター系雄性ラット体重200～250g）腹部の直徑3cmの円内に、第1表に記載の各製剤100mgを塗り、6時間後の皮膚状態を観察した。その結果は第1表に示す通りである。

(以下余白)

第1表 (n = 5)

製剤	塗布6時間後の皮膚状態
比較例1 (溶解型)	+++ - + + +
比較例2 (特開昭60-36422号記載の製剤:溶解型)	+ ++ ++ +++ +++
本発明実施例3 (懸濁型)	- - - - -
本発明実施例6 (懸濁型)	- - - - -
本発明実施例7 (懸濁型)	- - - - -

- 変化なし、 + やや赤くなる、
++ かなり赤くなる、 +++ 黒く変色

実験例2

本発明の製剤の吸収性を実験例1で用いたゲル軟膏(比較例1)および本発明実施例5の製剤より1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンを除いた製剤(比較例3)と比較した。実験方法は、実験例1に準じて行い、6時間後の血漿中のインドメタシンを定量した。その結果は第2表の通りである。

第2表 (n = 6)

製剤	血漿中インドメタシン濃度 (μg/ml)
比較例1(溶解型)	0.46 ± 0.07
比較例3	0.15 ± 0.04
本発明実施例5	1.32 ± 0.28
本発明実施例6	1.11 ± 0.19
本発明実施例7	1.55 ± 0.30

本発明のインドメタシン製剤の皮膚吸収性は、

溶解型では、免赤が認められたが、懸濁型では認められなかった。

(比較例1の製剤の製造)

インドメタシン2gをベンジルアルコール2g、クロタミトン1g、マクロゴール4009g、プロピレングリコール6g、δアセチル化蔗糖変性アルコール40g、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン5gの混合物に溶解し、カルボキシビニルポリマー1.5g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース0.9gを添加し、攪拌した。これにジイソプロパノールアミン0.5gを精製水3gに溶解して加えた後、さらに精製水29.1gを加えて全体が均一になるまで充分に攪拌し、インドメタシンゲル軟膏を得た。

(比較例2の製剤の製造)

特開昭60-36422号公報の記載に従い、インドメタシン0.5gと1,3-ブタンジオール97.5gとを混合し、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン2gを加え、均一になるまで攪拌して溶解型製剤を得た。

溶解型(比較例1)より高く、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン無添加(比較例3)の7~10倍高かった。

(比較例3の製剤の製造)

実施例5から1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンを除いた他は実施例5と同様にして調製した。この時、精製水を用いて全量が100gとなるようにし、インドメタシンクリーム剤を得た。

実験例3

本発明実施例1、実施例3および実施例6に示したインドメタシンクリーム剤を40℃で保存し、1ヶ月後のインドメタシンの含量を測定した。その結果は第3表の通りである。

第3表

製剤	初期値に対する含量%
本発明実施例1	100%
本発明実施例3	99%
本発明実施例6	90%

インドメタシンと、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンとを水に懸濁・分散させただけでは、含量の低下が認められたが、油脂類を添加することにより、安定化された。

(実施例)

以下に実施例をあげて、本発明をより詳細に説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

実施例1

インドメタシン3gをグリセリン5gに懸濁し、カルボキシビニルポリマー1g、精製水81.4gを加えて、攪拌、膨潤させた後、50%ジイソプロパノールアミン0.8gを加える。1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン5g、中鎖脂肪酸トリグリセライド3g、セスキオレイン酸ソルビタン0.2g、ポリオキシエチレン(E.O.20)モノオレイン酸ソルビタン0.6gを加温溶解したものを添加し、混合乳化して、インドメタシンクリーム剤を得た。

実施例2

インドメタシン1gに精製水92.9gおよびカルボキシビニルポリマー1.5gを加えて、攪拌、膨潤させた後、50%ジイソプロパノールアミン1gを加える。これに1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン2g、ラッカセイ油1g、ポリオキシエチレン(E.O.20)モノオレイン酸ソルビタン0.4g、セスキオレイン酸ソルビタン0.2gを添加し、混合乳化して、インドメタシンクリーム剤を得た。

実施例5

- (a) インドメタシン2gをグリセリン5gに懸濁し、カルボキシビニルポリマー1g、精製水43.45gを加えて、攪拌、膨潤させた後、50%ジイソプロパノールアミン0.8gを加える。
- (b) 精製水40gに1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン5g、コーン油2g、ポリオキシエチレン(E.O.20)モノバルミチン酸ソルビタン0.47g、モノステアリン酸ソルビタン0.28gを加温溶解後添加し、混合乳化する。

(a)と(b)を混合してインドメタシンクリーム剤を

インドメタシン1gをプロピレングリコール3gに懸濁し、カルボキシビニルポリマー1g、精製水85.4gを加えて、攪拌、膨潤させた後、50%ジイソプロパノールアミン0.8gを加える。1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン5g、錦実油3g、ポリオキシエチレン(E.O.20)モノステアリン酸ソルビタン0.5g、モノバルミチン酸ソルビタン0.3gを添加し、混合乳化して、インドメタシンクリーム剤を得た。

実施例3

インドメタシン2gをグリセリン5gに懸濁し、カルボキシビニルポリマー1g、精製水83.45gを加え、攪拌、膨潤させた後、50%ジイソプロパノールアミン0.8gを加える。これに1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン5g、コレステロール2g、ポリオキシエチレン(E.O.20)モノラウリン酸ソルビタン0.33g、モノステアリン酸ソルビタン0.42gを加温溶解後添加し、混合乳化して、インドメタシンクリーム剤を得た。

実施例4

得た。

実施例6

実施例3からコレステロールを除いた他は実施例3と同様に調製した。このとき、精製水を用いて全量が100gとなるようにし、インドメタシンクリーム剤を得た。

実施例7

- (a) インドメタシン2gをグリセリン10gに混和した後、水40gを加え、懸濁分散させる。
- (b) ポリエチレンセチルエーテル(E.O.20)1.13g、モノステアリン酸ソルビタン1.07gを1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン5gに加え、加温溶解後水40gを加え混合乳化する。

(a)と(b)を合わせ、混合し水を加えて100gとし、インドメタシンローション剤を得た。

実施例8

精製水が88.4g、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンが2gである他は実施例2と同様にしてインドメタシンクリーム剤を得た。

実施例 9

精製水が 87.4 g、1-ドデシルアザシクロヘブタン-2-オンが 3 g である他は実施例 2 と同様にしてインドメタシンクリーム剤を得た。

実施例 10

- (a) インドメタシン 2 g をプロピレングリコール 5 g に混和した後、水 67 g を加え加温する。
- (b) 飲油型モノステアリン酸グリセリン 4 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、ミリスチン酸オクチルドデシル 10 g、ポリオキシエチレンセチルエーテル (E.O. 20) 1.1 g、モノステアリン酸ポリエチレングリコール 0.6 g を 1-ドデシルアザシクロヘブタン-2-オン 5 g に加え加温する。
- (a) と (b) を合わせ、混合乳化し、インドメタシンクリーム剤を得た。

特許出願人 住友製薬株式会社

・ 輿和株式会社

代理入弁理士 高島 一



THIS PAGE BLANK (USPTO)